

Sulbactam/Cefoperazone 合剤の 人組織内濃度について

中西 昌美・吉本 正典・西代 博之・葛西 洋一

北海道大学第一外科

橋本伊久雄・沢田 康夫・中村 孝・三上 二郎

天使病院外科

斉 藤 美知子・戸 次 英 一

天使病院内科

β -lactamase に対する不活性化剤, Sulbactam (SBT) と第三世代の cephem 系抗生剤, Cefoperazone (CPZ) の 1 : 1 の合剤 Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) を用い胆道感染症 6 例, 急性虫垂炎 6 例, 腸閉塞症 1 例, 胃潰瘍 2 例, 下肢動脈閉塞 1 例, その他 2 例計 18 例の手術前に SBT/CPZ 1g を静注し, 術中採取した各種体液, 組織内の SBT, CPZ 濃度を主として bioassay 法により測定した。総胆管胆汁への CPZ 移行は非常に高濃度に達したが, SBT も血中濃度に比して良好な移行を認めた。胆嚢管閉塞例の胆嚢胆汁, 胆嚢壁では両剤間に大差はなかった。腹水および炎症虫垂では両剤とも静注後早期より移行を認めたが, SBT は静注後 10 分以内では CPZ よりも高濃度を認め, CPZ は SBT より遅れて高濃度に達した。SBT は CPZ に先行して移行するので β -lactamase 不活性化作用において有意義であるといえる。炎症病巣での持続時間は両剤とも比較的長時間高濃度を保つが SBT がやや早く低下する傾向を認めた。動脈閉塞による血行不全の症例でも, 炎症部位の両剤の濃度は他の部位に比して高濃度を保ち, とくに SBT の差が大であった。起炎菌を同定し得た症例は 7 例であったが, 1 例は CPZ 耐性, SBT/CPZ 感受性をしめし, 他は CPZ, SBT/CPZ ともに良好な感受性を認めた。炎症組織内濃度は MIC よりも高濃度を比較的長時間維持しており, 臨床的な有用性が示唆されたといえる。

抗菌剤の化学療法において, 起炎菌に対する薬剤の選択, 投与量, 投与経路, 投与間隔の検討は常に留意せねばならぬ問題点である。適切な薬剤を投与しても, 投与方法, 投与量, 投与間隔が適切でなければ, 効果が得られないのは当然である。従来よりこれらを検討する要因として, 起炎菌の感受性, 薬剤の人体内における血中濃度の動態および尿中排泄動態が検索されてきている。しかし, 抗菌化学療法において, 血中濃度よりも, 目的とする病巣である炎症組織内濃度を検索することはより有意義であるのは当然といえる。これを人体内において検索することは理想ではあっても非常に困難であり, 特にその動態についての検索はほとんど不可能であるといえる。従って一般には動物実験によって各種組織内濃度を検索し, 人体組織内動態を推定しているのが現状である。しかし, 動物に人体と同様な病態を作るとは非常に困難であり, 動物実験の結果をそのまま臨床に応用することは種々の無理がある。

外科系の各科においては, 治療上, 種々の臓器, 組織

を切除する機会がある。これを利用して, 抗生剤の人組織内濃度を測定する試みは既に各種の薬剤においておこなわれている。しかしその例数は必ずしも多くはなく, とくに経時的に検索することは不可能に近いといえる。従って多数の種々の薬剤の集積によって組織内動態を類推する他はなく, これらの研究の一つ一つが極めて貴重なものといえる¹¹⁻¹⁶⁾。また臨床的に感染病巣自体を切除する機会は少なく, とくに炎症の強い時期に切除することは稀である。従って炎症組織内濃度の検索は極めて有意義であるといえる。また二種の合剤による検索では, 各薬剤の動態の差異の有無も極めて興味あるところである。

著者らは新しく開発された Sulbactam と Cefoperazone 合剤を静注し, 人体内における種々の体液および組織内濃度を検索し, 若干の興味ある所見を得たので報告する。

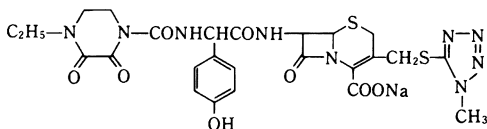
Ⅰ. 材料および方法

1. 使用薬剤

1) Cefoperazone

Sodium cefoperazone (CPZ と略す) は1977年、富山化学工業株式会社総合研究所において、才川らにより合成され、富山化学工業株式会社および台糖ファイザー株式会社により提供された新合成 cephalosporin 剤である。構造式は Fig. 1 のごとくである。

Fig. 1 Chemical structure of sodium cefoperazone



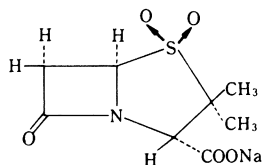
CPZ は7位側鎖に piperazine 核と oxyphenyl 核の二つを有する特異な構造をもち、血中濃度持続時間が長く、 $T_{1/2}(\beta)$ は約120分であり、胆汁への移行が極めて良好で、尿中排泄率は1gの静注では6時間で27%である。人の血清蛋白との結合率は87%と高値である。

第三世代 cephem 剤の共通の欠点とされているブドウ球菌に対する抗菌力の弱さがなく、グラム陽性菌から *Pseudomonas* を含むグラム陰性菌まで平均した良い抗菌力をしめす、 β -ラクタム系抗生剤中、最も広域のスペクトラムを有する抗生剤である。cephalosporinase 型 β -lactamase には安定であるが、penicillinase 型 β -lactamase には中等度に加水分解されるのでR因子保有の一部の菌に耐性株がみられ、これが本剤の唯一の欠点とされている。

2) Sulbactam

Sodium sulbactam (SBT と略す) は1977年米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された β -lactamase inhibitor で Fig. 2 にしめす構造式を有する。

Fig. 2 Chemical structure of sodium sulbactam



血中濃度持続時間は CPZ より短く $T_{1/2}(\beta)$ は1g 静注時で約1.29時間であり、6時間までに90%が尿中に排泄される。SBT 自身はごく少数の菌を除いて抗菌力は弱く、単独では抗生剤としての有用性は少ないが、

各種細菌の産生する penicillinase 型 β -lactamase を強く、cephalosporinase 型 β -lactamase を中等度に不可逆的に不活性化作用を有している。本剤は注射剤として開発され、化学的に安定な物質であり、生体内における安全性も確認されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

3) Sulbactam/Cefoperazone

Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ と略す) は、SBT の特性および各種注射用 β -ラクタム薬剤の特質および両者の併用効果を検討した結果、第三世代の抗生剤の CPZ との配合がとりあげられ、SBT : CPZ = 1 : 1 配合の凍結乾燥製剤が作製された。本剤は白色～帯黄白色の粉末で、水に溶けやすく、水溶液のpHは4.5～6.5(2.0%) である。CPZ 単独の抗菌力よりも *Acinetobacter* および *Bacteroides* にも及ぶ、さらに広範囲の抗菌スペクトラムを有し、第三世代 cephem 剤のなかで最も広域となる。penicillinase 型 β -lactamase 耐性菌にも抗菌力をしめすことになり、現在問題となっている複数菌感染に対しても効果が期待出来るようになり、速やかに静注後に高い血中濃度が得られる。安全性が高く、安定性が良い特長を有している。Vial製剤はSBT 0.5g と CPZ 0.5g を含有する合剤で、静注用として提供された。使用に当たっては生理食塩液 20ml に溶解して3～5分かけて静注をおこない、または 250～500ml の5%ブドウ糖液または Lactate Ringer 液 500ml に混じて1～2時間かけて点滴静注をおこなった。

2. 対象症例

症例は1981年1月より1982年1月までの1年1ヶ月間に天徳病院外科に入院し、手術をおこなった18例を対象とした。年齢は7歳より78歳まで、男性8名、女性10名である。疾患別では、急性および亜急性の胆嚢、胆管炎6例、(胆石症5例、胆嚢癌1例)、急性虫垂炎6例、胃潰瘍2例、腸閉塞症1例、下肢動脈閉塞症1例、痔瘻および頸部嚢腫各1例であった。

3. 試料の採取および保存

全例、手術前に SBT/CPZ 1g (SBT 0.5g, CPZ 0.5g) を生理食塩液 20ml に溶解し、約3分間に静注し、手術中に試料を採取した。手術前に抗生剤の投与を受けていた患者では、十分な排泄時間を置いたことを確かめて実施した。本剤投与後、試料採取時の時間または切除臓器の血行遮断時の時間をチェックし、またなるべくこの時間に末梢血を採血して血中濃度との対比を試みた。

著者らは胆石症の手術に際して、以下の術式を通常おこなっている。開腹後、胆嚢管より総胆管へカニューレを挿入し、総胆管胆汁を採取後、胆管造影を施行し、そ

Fig. 3 Sulbactam and Cefoperazone concentrations in common duct bile, gall bladder bile, gall bladder wall and serum after i. v. of 1g of SBT/CPZ

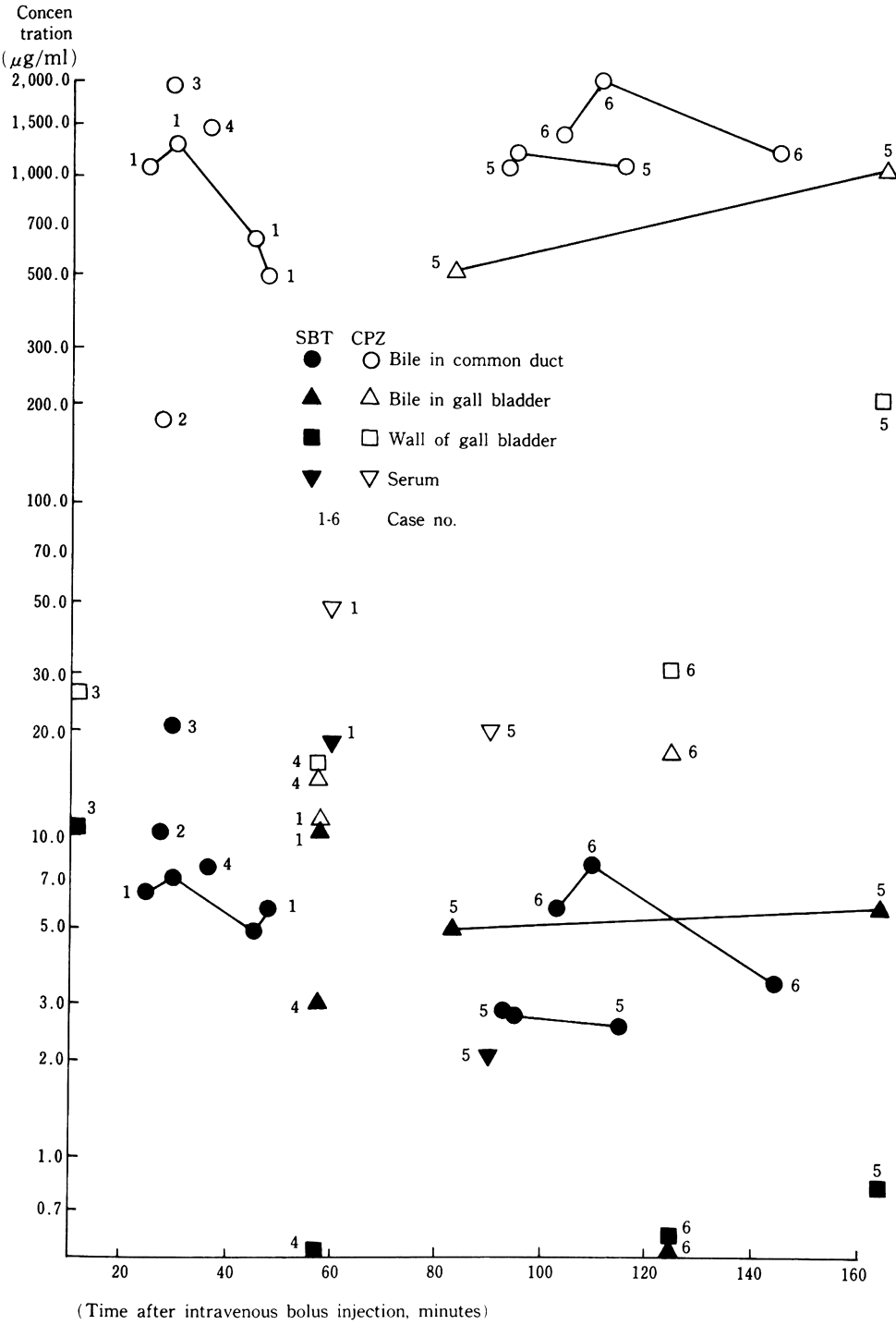
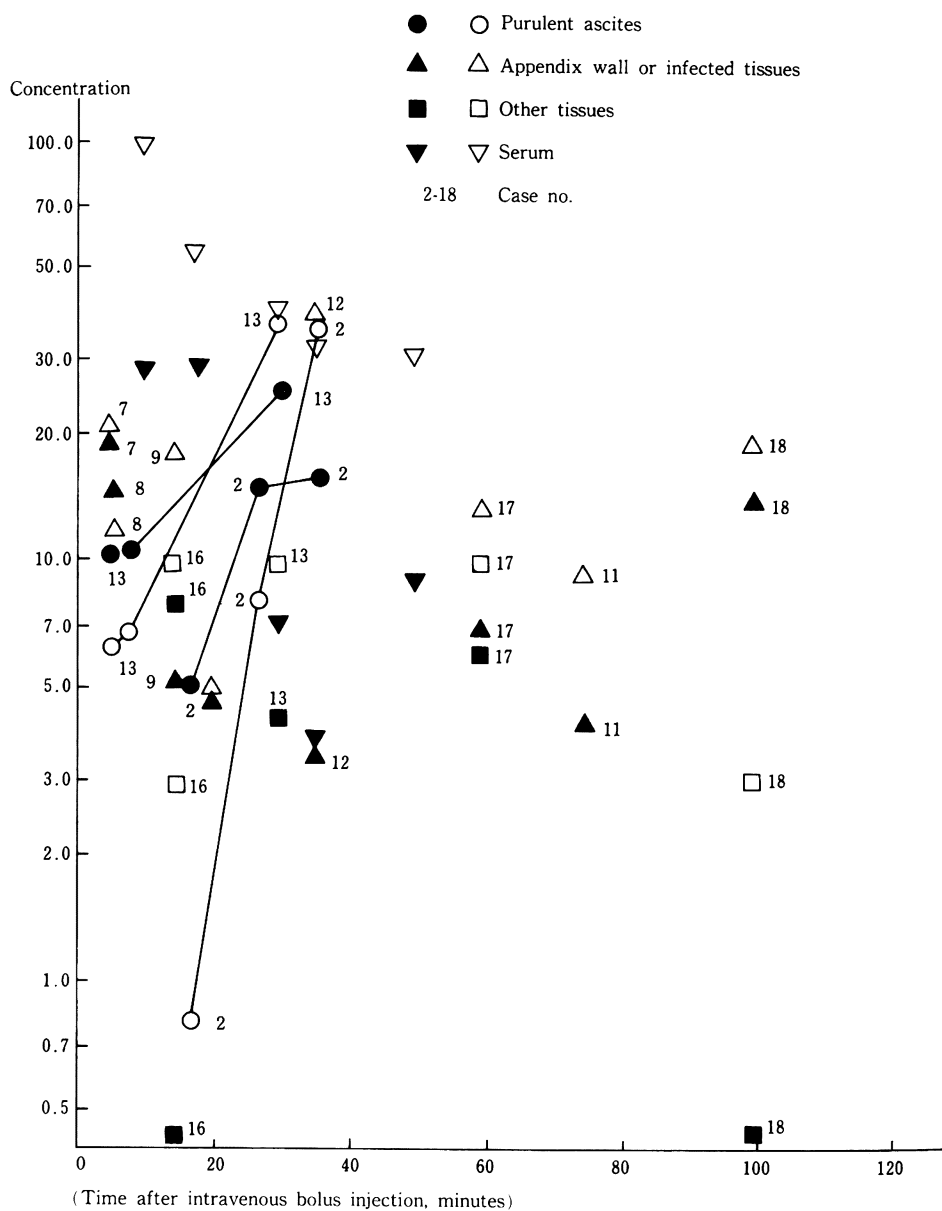


Fig. 4 Sulbactam and Cefoperazone concentrations in purulent ascites, appendix wall, infected tissues, other tissues and serum after i. v. of 1g of SBT/CPZ



の後に胆嚢摘出を施行する。従って胆嚢管はカニューレ挿入前に結紮され、総胆管、胆嚢間の交通は遮断されることとなる。胆嚢胆汁の一部は穿刺によって採取したが、一部は胆嚢摘出後、直ちに胆嚢より採取した。両方の胆汁とも、経時的に採取することを心掛け、SBT/CPZの胆汁内動態を検索することにした。切除した胆嚢は切り開き、付着した血液、胆汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して凍結保存をおこなった。急性虫垂炎の虫垂も同様に内腔を開いて糞石等を取り除き、表面に付着した血液、胆汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して凍結保存した。腹水はなるべく経時的に採取することを心掛けた。

これらの試料は採取後なるべく速やかに -20°C にて凍結保存し、凍結状態のまま台糖ファイザー株式会社、生化学研究所(愛知県知多郡武豊町)に送付して測定に供した。

4. 濃度測定法

SBT/CPZの濃度測定はSBTおよびCPZに分けて、主としてbioassay法によりおこなったが、一部の症例ではガスクロマトグラフ法を併用した。一部の検体では両者をおこなって比較検討した。

1) 微生物定量法(Bioassay)

(1) Sulbactam 定量法

主としてCup法により測定し、一部にDisk法を併用した。検定菌は*Escherichia coli* 603で、 β -lactamase産生菌でありCPZに高度耐性を有している。測定地はBHI培地(Difco) 100mlにCPZ溶液(10mg/1ml 0.1M Phosphate buffer solution, pH7.0) 1.5mlを加えて使用した。標準液として人血清による標準液系列を血中濃度に用い、胆汁、膿汁、組織等は0.1M Phosphate buffer solution (PBS) pH7.0による標準液系列を用いた。この方法の測定限界は $0.1\mu\text{g/ml}$ であった。

(2) Cefoperazone 定量法

主としてCup法を用い、一部にDisk法を併用した。検定菌は*Micrococcus luteus* ATCC 9341で、測定培地はDifco Antibiotic medium No.1である。標準液として人血清による標準液系列を血中濃度に用い、胆汁、膿汁、組織等は0.1M PBS pH7.0による標準液系列を用いた。

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁、腹水等は等量の0.1M PBS (pH7.0)を加え、組織は秤量後、その重量の4倍量の0.1M PBS (pH7.0)を加えUltrateraxにてhomogenateを作製、3,000

rpm 15分間の遠心沈殿の上清を測定に供した。

2) Sulbactam のガスクロマトグラフ定量

前記の如く処理した検体を酢酸エチルにて2回洗滌し、pH 1~1.5に調整した後、エーテルにて抽出し、ジアゾメタンにてエステル化して、測定を施行した。

ガスクロマトグラフの条件は島津GC-6Aを用い、カラムは1%ネオペンチルグリコール・サクシネイト(N-PGS)/ガスクロムQ, 60~80, メッシュ(3mm内径, 2mm長さ)で、検出器はアルカリ炎イオン化検出器(A-FTD), RbBr, 温度は試料注入部 235° , 検出器 235° , カラム槽 220° で、ガス流量はキャリアーガス(窒素) 40 ml/min, AFTDガス(水素) 30ml/min, AFTDガス(空気) 300ml/minである。

5. 起炎菌の検索ならびにMICの測定

感染病巣より採取した、膿汁、膿性腹水、胆汁、膿性滲出液等を嫌気ポーターにて、台糖ファイザー株式会社、生化学研究所に送付し、菌の分離、同定および β -lactamaseの測定をおこない、さらに各菌株のSBT, CPZ単独のMICおよびSBT/CPZのMICならびにCFXのMICを日本化学療法学会標準法により測定した¹⁹⁾。一部の菌の分離同定およびMICの測定は天使病院検査室でもおこなったが、判明した分離菌のうち、常在菌と考えられ、且つ菌数の少ないものを除外して、起炎菌とし、病巣内 SBT/CPZ 濃度との比較検討試料とした。

II. 成績

SBT/CPZ 1g 静注後のSBTおよびCPZの人体内各種体液ならびに組織内の濃度測定結果をTable 1~3に示した。以下各項目に従って検討することにする。

1. 血中濃度

今回の検索は、わずか7例で検索したにすぎないがSBT/CPZ 1g 静注後10分より1時間30分まででSBT $2.0\sim 45.6\mu\text{g/ml}$, CPZ $19.4\sim 95.0\mu\text{g/ml}$ の数値を得た。症例7は小児例(7歳、体重22kg)であるが、静注後10分の血中濃度はSBT $45.6\mu\text{g/ml}$, CPZ $95.0\mu\text{g/ml}$ を認め、症例8では18分後でSBT $27.5\mu\text{g/ml}$, CPZ $52.1\mu\text{g/ml}$ をしめし、CPZはSBTの約2倍の血中濃度を有しているが、症例5の1時間30分後の血中濃度ではSBT $2.0\mu\text{g/ml}$, CPZ $19.4\mu\text{g/ml}$ と両者の差は大きくなっていた。

2. 総胆管胆汁内濃度

総胆管内胆汁(A胆汁)への移行はSBT/CPZ 1g 静注後25分より2時間25分までの間に測定し、SBTが $2.5\sim 20.8\mu\text{g/ml}$ をしめし、CPZは $170.8\sim 2,087.5$

Table 1 Sulbactam and Cefoperazone concentration in serum, bile and gall bladder wall from patients with biliary tract infection after 1 g intravenous injection

Case, name, age, sex and body weight	Diagnosis, remarks, Isolated organism, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml, µg/ml	Time after intravenous injection	SBT/CPZ concentration µg/ml or g			Laboratory findings
			Tissues or fluids	SBT	CPZ	
1. T.K. 40 yr, female 65 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, Organism in B-bile <i>Escherichia coli</i> MIC 10 ⁸ 10 ⁶ SBT 25.0, 25.0 CPZ 0.09, 0.09 SBT/CPZ 0.045, 0.045	25 min	A-bile	6.6	1010.0	RBC 435 × 10 ⁴
		30 min	A-bile	7.2	1225.0	Hb 13.8 g/dl
		46 min	A-bile (diluted)	4.9	650.0	Ht 39.0%
		48 min	A-bile (diluted)	5.6	495.0	WBC 6,700
		58 min	B-bile	8.9	9.9	GOT 13
		58 min	Gall bladder wall	10.0	10.8	GPT 8
		1 hr	Serum	18.1	47.6	Al-P 5.8
						BUN 14.5
2. H.I. 72 yr, female 42.5 kg	Acute cholecyst-cholangitis with gall bladder cancer and carcinomatous peritonitis, Organism No growth	17 min	Ascites	5.0	0.8	RBC 370 × 10 ⁴
		27 min	Ascites	15.3	8.0	Hb 11.9 g/dl
		28 min	A-bile	9.9	170.8	Ht 36.0%
		36 min	Ascites	15.5	36.4	WBC 7,500
3. T.N. 65 yr, female 60.5 kg	Subacute cholecyst-cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis, atrophic gall bladder wall, Organism No growth	10 min	Gall bladder wall	10.4	26.8	RBC 411 × 10 ⁴
		30 min	A-bile	20.8	1950.0	Hb 13.7 g/dl
						Ht 40.0%
						WBC 4,200
4. H.S. 53 yr, female 60.5 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, Organism No growth	37 min	A-bile	7.6	1450.0	RBC 418 × 10 ⁴
		58 min	B-bile	3.0	14.5	Hb 13.3 g/dl
		58 min	Gall bladder wall	trace	15.6	Ht 38.0%
						WBC 4,500
5. N.N. 51 yr, male 59 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, Organism No growth	1 hr 23 min	B-bile (punctured)	5.2	513.3	RBC 495 × 10 ⁴
		1 hr 30 min	Serum	2.0	19.4	Hb 14.7 g/dl
		1 hr 33 min	A-bile	2.8	1093.3	Ht 43.0%
		1 hr 34 min	A-bile	2.7	1192.5	WBC 6,500
		1 hr 55 min	A-bile	2.5	950.0	GOT 25
		2 hrs 47 min	B-bile	5.8	1090.0	GPT 20
		2 hrs 47 min	Gall bladder wall	0.8	207.0	Al-P 7.8
						BUN 18.1
6. S.H. 33 yr, female 59 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, Organism No growth	1 hr 43 min	A-bile	5.6	1462.5	RBC 405 × 10 ⁴
		1 hr 50 min	A-bile	7.8	2087.5	Hb 13.4 g/dl
		2 hrs 5 min	B-bile	trace	16.6	Ht 40.0%
		2 hrs 5 min	Gall bladder wall	trace	30.4	GOT 72
		2 hrs 25 min	A-bile	3.4	1331.3	GPT 44
						Al-P 11.2
						BUN 15.1

In cases 1, 4 and 6, the cystic duct was obstructed. A-bile means common duct bile and B-bile means gall bladder bile. Diluted bile was by iodoxamic acid solution for intra-operative cholangiography.

Table 2 Sulbactam and Cefoperazone concentration in serum and appendix wall from patients with acute appendicitis after 1 g intravenous administration

Case, name, age, sex and body weight	Diagnosis, remarks, Isolated organism, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml, µg/ml	Time after intravenous injection	SBT/CPZ concentration µg/ml or g			Laboratory findings
			Tissues or fluids	SBT	CPZ	
7. T.K. 7 yr, male 22 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, Organism in pus <i>Escherichia coli</i> SBT 6.25, 3.13 CPZ 0.09, 0.09 SBT/CPZ 0.045, 0.045	5 min 10 min	Appendix wall Serum	20.0 45.6	20.4 95.0	RBC 425 × 10 ⁴ Hb 13.7 g/dl Ht 39.5% WBC 12,500 GOT 15 GPT 10 Al-P 5.6 BUN 18.0
8. H.M. 21 yr, male 58 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, Organism in pus <i>Escherichia coli</i> SBT 6.25, 3.13 CPZ 0.045, 0.045 SBT/CPZ 0.09, 0.045	6 min 18 min	Appendix wall Serum	13.2 27.5	10.8 52.1	RBC 425 × 10 ⁴ Hb 13.6 g/dl Ht 38.0% WBC 12,600 GOT 15 GPT 10 Al-P 8.1 BUN 15.0
9. Y.U. 48 yr, female 67 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, Organism in pus No growth	17 min	Appendix wall	5.0	17.6	RBC 465 × 10 ⁴ Hb 13.4 g/dl Ht 39.5% WBC 10,500 GOT 25 GPT 28 Al-P 6.3 BUN 10.1
10. H.M. 10 yr, male 30 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, Organism in pus No growth	20 min	Appendix wall	4.5	4.7	RBC 485 × 10 ⁴ Hb 14.1 g/dl Ht 37.5% WBC 13,800 BUN 10.5
11. C.U. 19 yr, female 57 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, Organism in pus No growth	31 min 1 hr 14 min	Serum Appendix wall	6.9 4.0	39.2 8.8	RBC 420 × 10 ⁴ Hb 13.9 g/dl Ht 38.5% WBC 9,800 GOT 10 GPT 8 Al-P 4.5 BUN 18.0
12. T.I. 53 yr, male 60 kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis, Organism in pus <i>Escherichia coli</i> SBT 25.0, 25.0 CPT 0.2, 0.2 SBT/CPZ 0.09, 0.09 <i>Klebsiella pneumoniae</i> SBT 25.0, 25.0 CPT 0.2, 0.2 SBT/CPZ 0.09, 0.09	35 min 35 min	Serum Appendix wall	3.4 6.5	33.0 7.9	RBC 495 × 10 ⁴ Hb 14.8 g/dl Ht 38.5% WBC 12,900 GOT 25 GPT 20 Al-P 8.5 BUN 18.5

Table 3 Sulbactam and Cefoperazone concentration in various tissues and body fluids from patients with infectious and other diseases after 1 g intravenous injection

Case, name, age, sex and body weight	Diagnosis, remarks, Isolated organism, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Time after intravenous injection	SBT/CPZ concentration μg/ml or g			Laboratory findings
			Tissues or fluids	SBT	CPZ	
13. K.O. 78 yr, female 56 kg	Diffuse peritonitis with intestinal obstruction, Organism in ascites <i>Escherichia coli</i> SBT 25.0, 25.0 CPZ 0.09, 0.09 SBT/CPZ 0.045, 0.045 <i>Klebsiella pneumoniae</i> SBT 25.0, 25.0 CPZ 0.09, 0.09 SBT/CPZ 0.045, 0.045	5 min	Ascites	10.1	6.1	RBC 413 × 10 ⁴ Hb 13.9g/dl Ht 37.5% WBC 12,500 GOT 41 GPT 20 Al-P 6.4 BUN 18.5
		8 min	Ascites	10.1	6.7	
		30 min	Ascites	24.3	36.8	
		30 min	Intestinal wall	4.1	9.6	
14. M.N. 41 yr, male 51 kg	Gastric ulcer	1 hr 7 min	Gastric wall	3.7*	9.4	RBC 424 × 10 ⁴ Hb 12.6g/dl Ht 38.5% WBC 4,600 GOT 29 GPT 64 Al-P 6.9 BUN 14.6
		1 hr 7 min	Duodenal wall	5.5*	15.6	
		1 hr 7 min	Omentum	2.3*	8.8	
15. T.D. 64 yr, male 70 kg	Gastric ulcer	2 hrs	Gastric ulcer	9.0	8.0	RBC 455 × 10 ⁴ Hb 14.3g/dl Ht 38.5% WBC 5,500 GOT 15 GPT 10 Al-P 6.3 BUN 15.0
		2 hrs	Gastric wall	6.4	4.6	
		2 hrs	Duodenal wall	trace	trace	
		2 hrs	Omentum	trace	6.5	
16. H.S. 19 yr, female 61 kg	Right cervical abscess with lymph cyst, Organism in pus No growth	15 min	Lymph cyst wall	trace	2.9	RBC 476 × 10 ⁴ Hb 13.6g/dl Ht 38.5% WBC 8,700 GOT 15 GPT 10 Al-P 7.6 BUN 10.5
		15 min	Lymph node	7.8	9.4	
17. N.T. 30 yr, male 70 kg	Fistula ani, Organism in pus <i>Escherichia coli</i> SBT 50.0, 25.0 CPZ 0.09, 0.09 SBT/CPZ 0.045, 0.045	52 min	Serum	8.9	30.2	RBC 505 × 10 ⁴ Hb 14.8g/dl Ht 40.0% WBC 6,800 GOT 20 GPT 15 Al-P 6.7 BUN 13.0
		1 hr	Fistula wall	7.0*	12.4	
		1 hr	Muscle	5.7*	9.8	
18. N.K. 70 yr, female 55 kg	Acute arterial obstruction of right lower leg and necrosis of leg, Organism in pus <i>Streptococcus faecalis</i> SBT >800.0, >800.0 CPZ 50.0, 50.0 SBT/CPZ 100.0, 100.0 <i>Pseudomonas maltophilia</i> SBT K800.0, >800.0 CPZ 400.0, 6.25 SBT/CPZ 50.0, 12.5	1 hr 42 min	Infected skin	14.8	17.6	RBC 370 × 10 ⁴ Hb 11.9g/dl Ht 35.5% WBC 7,000 GOT 33 GPT 21 Al-P 5.2 BUN 9.6
		1 hr 42 min	Normal skin	trace	2.9	
		1 hr 42 min	Pus in abscess	4.7	1.8	
		1 hr 42 min	Muscle	trace	3.8	
		1 hr 42 min	Arterial wall	6.3	8.0	
		1 hr 42 min	Venous wall	trace	8.5	
		1 hr 42 min				

* The data were determined by gas chromatography method.

μg/ml の高濃度をしめした。

3. 胆嚢内胆汁内濃度

胆嚢内胆汁 (B胆汁) への移行は、胆嚢管の閉塞の有無によって大差があり、症例 1, 4 および 6 は胆嚢管閉塞例であり、症例 2 は胆嚢癌肝転移例、症例 3 は萎縮胆嚢で B胆汁はごく少量のため測定不能であった。胆嚢管閉塞例では SBT と CPZ の差は A胆汁における如く大きくはなく、症例 1 の如く略同量のものも認められた。症例 5 は胆嚢管開存例であるが SBT 濃度は A胆汁内濃度よりも高濃度をしめした。CPZ 濃度は 513.3 および 1,090.0 μg/ml を認め、他の症例と比してはるかに高濃度であった。

4. 胆嚢壁内濃度

5例で測定し得たが、SBT は trace より 10.4 μg/g, CPZ は 10.8~207.4 μg/g の濃度であった。症例 3 は静注後 10 分で SBT 10.4 μg/g をしめし、CPZ は 26.8 μg/g で両者に大差はなかった。症例 1 では静注後 58 分で SBT 10.0 μg/g, CPZ 10.8 μg/g と略同数値をしめした。

5. 虫垂壁内濃度

6例の急性虫垂炎患者について検索した。症例 12 の虫垂炎は中等度の炎症程度であったが、他の症例は全例軽症例であった。SBT/CPZ 1g 静注後 5 分より 1 時間 14 分までに測定し、SBT は 4.0~20.0 μg/g, CPZ は 4.7~20.4 μg/g の数値を得た。興味ある症例は症例 7 と 8 の静注後短時間に測定した例で、症例 7 では静注後 5 分で SBT 20.0 μg/g, CPZ 20.4 μg/g をしめし、症例 8 では静注後 6 分で SBT 13.2 μg/g, CPZ 10.8 μg/g の数値を得た。SBT は CPZ より高値をしめしており、炎症組織への移行は SBT が CPZ よりも先行するといえる。

6. 腹水内濃度

症例 2 と症例 13 において腹水内移行の経時的検索をおこなった。症例 2 は胆嚢癌による癌性腹膜炎であるが、SBT/CPZ 1g 静注後 17 分の腹水内濃度は SBT 5.0 μg/ml, CPZ 0.8 μg/ml で 27 分には SBT 15.3 μg/ml, CPZ 8.0 μg/ml と SBT が CPZ より高濃度をしめした。36 分には SBT 15.5 μg/ml, CPZ 36.4 μg/ml と CPZ が高値となっており、虫垂壁移行と同様に SBT は CPZ に先行して移行するといえる。症例 13 は腸管癒着による腸閉塞症例で、汎発性腹膜炎を合併していた。静注後 5 分および 8 分の腹水内濃度は SBT 10.1 μg/ml, CPZ 6.1 および 6.7 μg/ml で SBT が CPZ より高濃度であった。静注後 30 分には SBT 24.3 μg/ml, CPZ 36.8

μg/ml と CPZ が高値をしめした。またこの際の小腸壁では SBT 4.1 μg/g, CPZ 9.6 μg/g の濃度をしめした。

7. 胃潰瘍切除時の組織内濃度

2例において静注後 1 時間 7 分および 2 時間の測定をおこなった。これらの組織は感染を有しない組織であるが、濃度は trace のものもあり、比較的低濃度であった。しかし症例 15 においては、胃潰瘍部が正常胃壁よりも高濃度をしめした。

8. その他の組織内濃度

症例 16 は感染せる頸部リンパ嚢腫、症例 17 は痔瘻である。リンパ嚢腫壁への移行は不良であったが、リンパ節へは中等度の移行をしめした。痔瘻症例においては、炎症組織である痔瘻壁内濃度が非感染組織の筋肉内濃度よりも高値をしめした。

症例 18 は下肢動脈閉塞による右下腿壊死の症例で、右大腿切断時に各種組織内濃度を測定した。SBT/CPZ 1g 静注後 1 時間 42 分の感染皮膚への移行は SBT 14.8 μg/g, CPZ 17.6 μg/g をしめした。外見上正常な皮膚では SBT trace, CPZ 2.9 μg/g を認め、本剤の炎症組織への移行が良好なことを裏付ける結果であった。また膿瘍内膿汁への移行は SBT 4.7 μg/ml, CPZ 1.8 μg/ml を認めた。

9. 分離菌および最小発育阻止濃度 (MIC)

Table 1~3 に分離菌およびその MIC をしめした。7例より起炎菌が分離、同定されたが 3例は 2種の細菌による複数菌感染であった。菌種は *Escherichia coli* 6株、*Klebsiella pneumoniae* 2株、*Streptococcus faecalis* および *Pseudomonas maltophilia* 各 1 株、計 10 株であった。このうち CPZ に耐性の菌は *S. faecalis* と *P. maltophilia* の 2 株で *S. faecalis* は CPZ および SBT/CPZ の両者に耐性であるが、*P. maltophilia* は CPZ には 10^8 では 400.0 μg/ml の耐性、 10^6 で 6.25 μg/ml の感受性をしめし、SBT/CPZ には 10^8 で 50.0 μg/ml、 10^6 では 12.5 μg/ml の感受性をしめした。他の菌は、CPZ および SBT/CPZ の両者に良好な感受性をしめし、その MIC は病巣組織内濃度よりも大きく下廻っていた。

III. 考 察

最近の感染症における起炎菌はグラム陰性桿菌群が増加し、しかも現在広く用いられている合成 penicillin 剤や cephalosporin 剤にも耐性を有しているものが増加している。この耐性の原因はこれらの菌の産生する β-lactamase によるとされ、この酵素に抵抗性を有する

か、抗菌力を高めた第二世代と呼ばれる cephem 剤が開発され、さらにこの両者を併せもつ第三世代の cephem 剤も開発されて来た。しかし一方、高齢人口の急激な増加と、種々の原因による免疫能低下患者の増加は、抗生剤の進歩普及と相まって、通常病原性を有せぬ菌のいわゆる日和見感染症が注目されるようになり、さらに多数の種類の菌による複数菌感染症も多く指摘されるようになって来た¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾。

β -lactamase には、いわゆる日和見病原菌が染色体上に遺伝子を有する cephalosporinase 型 β -lactamase と、伝達性耐性プラスミド (R 因子) の支配する penicillinase 型 β -lactamase の 2 種があるとされており、これが lactam 系抗生剤の耐性菌の原因となっている。 β -lactamase を不活性化する薬剤として開発されたのが clavulanic acid (CVA) と SBT である。これらは penicillinase 型に対する永久不活効力強いが SBT はさらに cephalosporinase 型も中等度に不活性化するとされている¹⁷⁾¹⁸⁾²²⁾²³⁾。

CPZ は β -lactamase 抵抗性と強い抗菌力を有する第三世代に属する cephalosporin 剤であるが、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性菌まで平均した強い抗菌力をしめす最も広域の cephem 系抗生剤であるが cephalosporinase 型 β -lactamase には安定であるが、penicillinase 型 β -lactamase には若干分解されるのが唯一の欠点とされている。SBT は一部の菌を除いてそれ自身の抗菌力は弱い、耐性菌に対して強い効果が期待出来る薬剤である。SBT と CPZ を併用することにより CPZ の唯一の欠点カバーされることとなる。そこで、SBT : CPZ = 1 : 1 の配合をもつ合剤が検討され、SBT 0.5g, CPZ 0.5g 合計 1g を含有する SBT/CPZ が製剤され今回の研究に提供された。本剤は CPZ 単独よりも *Acinetobacter* および *Bacteroides* におよぶさらに広範囲の抗菌スペクトラムを有し、第三世代 cephem 系抗生剤のなかで最も広域な薬剤である。したがって、複数菌感染、日和見感染症などの難治性感染または重症感染症に対しても抗菌力が期待出来ることになる。

SBT と CPZ を静注または点滴静注にて併用した際の体内動態について検討すると、Sulbactam/Cefoperazone シンポジウムの成績によれば、SBT と CPZ の血中濃度動態は異なっており、血中濃度の半減期 $T_{1/2}(\beta)$ は 1g 静注時で SBT が 1.29 時間、CPZ は 2 時間である。血中濃度のピーク値にも差があり、1g 静注後 5 分の数値は SBT が $95.6 \pm 3.8 \mu\text{g/ml}$ に対して CPZ は

$259.4 \pm 12.0 \mu\text{g/ml}$ と 2 倍以上の高値をしめし、点滴静注時にも同様の傾向をしめす。排泄は SBT が早く、6 時間後には SBT は trace となるのに対して、CPZ は $3.7 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度を保っている。またこの両者の排泄経路は異なっており、SBT は腎排泄型で 6 時間までに 90% が尿中より排泄される。一方、CPZ は胆汁への移行が極めて良好で、尿中排泄は 6 時間までで 27% にすぎないとされている。したがって血中濃度は CPZ がピーク値で約 2 倍の高濃度となり且つ長時間高濃度を維持するのに対して、SBT は CPZ より低いピーク値を有し、且つ CPZ よりも早く排泄され低濃度となるといえる。

総胆管胆汁 (A 胆汁) への移行は、CPZ がきわめて胆汁への移行が良好なために両者間に大差が認められる。しかし血中濃度に比較すると SBT も良好な移行をしめす。胆嚢内胆汁 (B 胆汁) への移行は、胆嚢管閉塞の有無で大差があり、胆嚢管閉塞例では両者間に大差がなく、略同等の数値をしめすものもあった。開存例では大差を認めたが、SBT 濃度は B 胆汁内濃度よりも高値をしめした。胆嚢壁内濃度はとくに投与後短期間の測定例で両者の濃度差は少なかった。

非常に興味あることは腹水への移行で、静注後短時間では SBT が CPZ よりも高値をしめしたことである。静注後 30 分たつと CPZ が高値をしめしたが、このことは SBT の病巣移行は CPZ よりも急速で、CPZ は高い移行をしめすが、SBT よりも時間がかかることをしめしている。SBT の如き β -lactamase 不活性化剤は、病巣に先に到達し、lactam 剤分解酵素を不活性化することが望ましいので、このことは本剤の有用性をしめす一つの根拠となると考えられる。

また急性虫垂炎の虫垂内濃度においても、SBT/CPZ 静注後短時間に測定した例では SBT が CPZ よりも高値をしめした。17 分以上経過した例では CPZ が高値となっている。このことも腹水の場合と同様で、SBT の有用性をしめすものといえる。

胃潰瘍例においては病変部分が、他の部よりも高濃度をしめし、痔瘻においても、炎症部分は筋肉よりも高濃度の移行をしめした。動脈閉塞による下肢切断例では、血行不全のために薬剤移行は不良である筈であるが、感染病巣部への移行は、他の部に比べてはるかに高濃度であった。

起炎菌の判明した例では、動脈閉塞の 1 例を除いて耐性菌はなく、その MIC はこれらの薬剤病巣内濃度よりもはるかに低濃度をしめした。

以上の検索結果より SBT と CPZ を併用静注すると、両剤とも感染病巣への移行は速やかであるが、SBTはCPZ よりもはるかに速やかに高濃度に達し、CPZ は最初の濃度上昇は SBT よりもゆるやかであるが、SBT よりもはるかに高濃度に達する。このことは SBT の作用よりみて合目的であるといえる。また炎症組織での持続時間は両剤とも比較的長時間高濃度を保つ。胆道系疾患においては CPZ の胆汁移行は極めて良好で、長時間に亘り高濃度を持続する。

これらの結果より、本剤は胆道系感染症、急性腹膜炎のみならず、種々の難治性感染症にも有用な薬剤であるといえる。

謝 辞

稿を終えるに当たり、体液、組織内濃度の測定および起炎菌の分離、同定さらに MIC の測定に御協力をいただいた台糖ファイザー株式会社、生化学研究所の諸氏に感謝する。

本論文の要旨は第29回日本化学療法学会、東日本支部総会（昭和57年11月、仙台市）および第13回国際化学療法学会（1983年8月28日～9月2日、オーストリア、ウィーン市）において発表した¹⁶⁾。

文 献

- 1) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 28: 775~777, 1975
- 2) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26: 377~378, 1978
- 3) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (Suppl. 4): 202~205, 1979
- 4) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について。とくに炎症組織内濃度の経時的变化について。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
- 5) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemoth. Inf. Dis., Proc. 11th ICC and 19th ICAAC, Amer. Soc. Microb., Vol. 1: 236~238, Oct. 1-5, 1979 (Boston).
- 6) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の組織内濃度について。特に炎症との関係について。Chemotherapy 27 (Suppl. 5): 348~353, 1979
- 7) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について。特に炎症組織内動態について。Chemotherapy 28 (Suppl. 1): 81~88, 1980
- 8) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について。特に筋注による組織内動態。Chemotherapy 28 (Suppl. 7): 263~273, 1980
- 9) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in the bile and gall bladder wall after intravenous administration. Antimicrob. Agents Chemother. 18: 980~982, 1980
- 10) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎: Cefoperazone の臨床効果について。診療と新薬。17 (12): 3395~3404, 1980
- 11) 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 渡辺泰雄: 急性胆嚢炎, 胆管炎における Cefoperazone の臨床的研究。治療効果と組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 33 (12): 1294~1300, 1980
- 12) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: 腹膜炎に対する Cefoperazone の臨床的検討。組織内濃度と臨床効果の関連。Jap. J. Antibiotics 33(12): 1301~1305, 1980
- 13) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について) Chemotherapy 29 (6): 637~645, 1981
- 14) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部弘: Cefmen-

- noxime (SCE-1365)の炎症組織内濃度について。
Chemotherapy 29 (Suppl. 1): 225~239, 1981
- 15) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, M. NAKANISHI & Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemoth. and Immunoth. Proc. 12th ICC, Amer. Soc. Microb., Vol. 1: 358~360, July 19-24, 1981 (Florence).
- 16) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. Proc. 13th ICC, part 55, PS 4.1 /6-14, 28th August to 2nd September, 1983 (Vienna)
- 17) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII。Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982
- 18) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編: β -ラクタム系抗生物質の化学療法。メディカル・ジャーナル社。東京, 1982年6月
- 19) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8): 1~2, 1975
- 20) 清水喜八郎: 感染症原因菌の動向。今日の化学療法。pp. 3-13. ライフ・サイエンス社。1980
- 21) 螺良英郎, 滝下佳寛, 田村正和, 仁井昌彦: Opportunistic infection (日和見感染)。最新医学 34: 1417~1422, 1979
- 22) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. J. Antimicrob. Chemother. 7: 287~292, 1981
- 23) YU, P. K. W. & J. A. WASHINGTON II: Bactericidal activity of cefoperazone with CP-45,899 against large inocula of β -lactamase-producing *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 20: 63~65, 1981

CLINICAL PHARMACOKINETICS OF SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN INFECTED TISSUES FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION

Yoshimi NAKANISHI, Masanori YOSHIMOTO, Hiroyuki NISHINDAI and Yoichi KASAI

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

Ikuo HASHIMOTO, Yasuo SAWADA, Takashi NAKAMURA and Jiroh MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

Michiko SAITOH and Eiichi BEKKI

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

(Franciscan Missionaries of Mary)

Sapporo, Japan.

Cefoperazone, a cephalosporin which inhibits most Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, is hydrolyzed by some β -lactamases. Combination drug of cefoperazone with β -lactamase inhibitor, sulbactam (SBT) for parenteral use, was administered to 18 hospitalized patients with infectious diseases: 6 with biliary tract infection, 6 with acute appendicitis, 2 with gastric ulcer, 1 with acute panperitonitis due to intestinal obstruction, 1 with necrosis of right lower leg due to arterial obstruction, 1 with cervical lymph cyst and 1 with fistula ani. Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) in a dose of 1 g was given by intravenous administration before or during operation. Tissue specimens of different sites were taken from the surgically removed organs. Samples of bile and purulent ascites were subsequently taken at intervals. SBT concentration was determined according to a cup bioassay method with *Escherichia coli* 603 (β -lactamase producing, CPZ high resistant) as the test organism. CPZ concentration was determined by bioassay with *Micrococcus luteus* ATCC 9341 as the test organism.

Concentrations of CPZ in the common duct bile increased quickly and reached high level, about 2,000 $\mu\text{g/ml}$ and declined very slowly. In the cases of acute appendicitis and patients with purulent ascites, it is very interesting thing that SBT concentrations in ascites and appendix wall at the early time after SBT/CPZ injection, were higher than CPZ concentrations and CPZ concentration was higher than SBT concentration at 10 to 30 minutes after injection. The concentrations of SBT and CPZ in the infected tissues were higher than those in none infected tissues.

SBT and CPZ concentrations in purulent ascites, common duct bile, gall bladder bile, gall bladder wall, infected appendix wall, pus in abscess and other infected tissues were observed higher than the MIC of CPZ and SBT/CPZ against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacilli, after 1 g of SBT/CPZ intravenous administration.

Sulbactam/Cefoperazone therefore will be a useful drug when used for chemotherapy of abdominal infectious diseases.